

LAVORO ORIGINALE

Profilo di sicurezza di 185 iniezioni intra-articolari sotto guida ecografica nelle coxopatie

Safety profile of 185 ultrasound-guided intra-articular injections for treatment of rheumatic diseases of the hip

A. Migliore¹, S. Tormenta², L.S. Martin Martin³, C. Valente¹, U. Massafra¹, A. Latini³, A. Alimonti¹

¹Dipartimento Medicina Interna, Ospedale "S. Pietro-Fatebenefratelli", Roma;

²Dipartimento Radiologia, Ospedale "S. Pietro-Fatebenefratelli", Roma;

³Dipartimento Medicina Interna, Ospedale "Regina Apostolorum", Albano, Roma

SUMMARY

Objective: We have developed a standardized technique for intra-articular injection of the hip joint with the purpose of extending routine intra-articular injection of hyaluronans and steroids to the hip, as commonly used in the knee. The purpose of this study was to examine the safety of this technique in an extended series of patients.

Methods: A 7 MHz linear or 3.5 MHz convex transducer was used with a sterilized biopsy guide attached. Intra-articular (IA) injection was performed by inserting into the biopsy guide a 20 gauge needle with the anterosuperior approach. Then, using biopsy real-time guidance software, the needle was advanced into the anterior capsular recess, at the level of the femoral head.

Results: The standardised technique was used to inject 97 patients (114 hips) with 185 injections of either steroid/local anaesthetic (10) or hyaluronan (175) over a three-year period. The treatment was well tolerated with few, and exclusively local, side effects. No systemic side effects or joint infections were observed in our study. The colour Doppler vision allowed us to avoid injecting blood vessels. In all cases direct visualization of needle introduction and progression into the articular space was shown by on-screen guidance. Ultrasound guidance is more economic and faster in comparison to the TC or fluoroscopic guidance. Contrary to TC or fluoroscopic techniques ultrasound does not require use of radiations or iodized contrast.

Conclusion: Our data suggest that the administration of hyaluronans or steroids with ultrasound-guided intra-articular injection is a safe technique for treatment of rheumatic diseases of the hip.

Reumatismo, 2004; 56(2):104-109

INTRODUZIONE

Le terapie intra-articolari sono estesamente utilizzate. Uno dei vantaggi principali di tali tecniche è rappresentato dalla possibilità di introdurre diversi agenti farmacologici nel loro precipuo sito d'azione. Numerosi dati in letteratura hanno dimostrato per i corticosteroidi intra-articolari positivi risultati in soggetti affetti da osteoartrosi o artriti infiammatorie. Negli ultimi 10 anni dati derivati da trial (1-5) riguardanti l'uso di derivati dell'acido ialuronico (HA) per via intra-articolare (viscosupplementazione) in soggetti affetti da

osteoartrosi (OA) hanno suggerito effetti positivi anche per tale trattamento. L'OA costituisce la causa più comune di dolore a carico della regione coxo-femorale nell'adulto, particolarmente fra gli anziani (6). Essa rappresenta una importante causa di morbosità, di deficit funzionale e di isolamento sociale. Il trattamento del dolore con il mantenimento o il ripristino dell'articolarià costituiscono l'obiettivo principale della terapia dell'OA. Le linee guida per il trattamento dell'artrosi dell'anca e del ginocchio dell'American College of Rheumatology (7) prevedono la terapia intra-articolare (con corticosteroidi e acido ialuronico) come preziosa aggiunta all'armamentario terapeutico per la gestione dei soggetti con OA.

I corticosteroidi possono risultare particolarmente efficaci per il trattamento del dolore acuto infiammatorio e per ridurre la tumefazione acuta del gi-

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Alberto Migliore
Via Rodi 24, 00195 Roma, Italia
E-mail: alberto.migliore@tin.it

nocchio, sebbene tale risultato tenda ad essere di breve durata. Invece i prodotti di HA hanno azione più lenta, ma più prolungata. La viscosupplementazione è suggerita:

- a) in pazienti che non abbiano risposto sufficientemente a trattamenti non-invasivi o non-chirurgici e che non siano candidati per la protesizzazione di ginocchio;
- b) pazienti in cui gli antiinfiammatori non steroidei (FANS) siano controindicati (pazienti con patologie renali, epatiche o con ulcera peptica);
- c) pazienti intolleranti alla terapia con FANS;
- d) pazienti che non hanno ottenuto risposta adeguata dal trattamento con corticosteroidi e/o con FANS.

La gestione dell'artrosi dell'anca è simile a quella del ginocchio sebbene l'uso di terapie intra-articolari sia più difficile. Se i problemi di somministrazione potessero essere ridotti, gli steroidi intra-articolari e la viscosupplementazione potrebbero offrire un'ulteriore arma per la gestione terapeutica dei disturbi dell'anca. L'iniezione intra-articolare dell'anca non è di semplice esecuzione come quella del ginocchio, principalmente a causa delle caratteristiche anatomiche dell'articolazione e della prossimità di strutture "sensibili" come l'arteria femorale e nervi; inoltre la percentuale di fallimento, quando l'iniezione è effettuata in "cieco" è significativa. Leopold et al. (9) hanno iniettato le anche di quindici cadaveri umani e hanno trovato che né l'approccio di iniezione anteriore, né quello laterale, eseguiti su reperi anatomici con tecniche pubblicate, erano sufficientemente affidabili da raccomandarne l'uso clinico senza guida radiografica o ecografica (11, 12). Nel corso degli ultimi anni, i rapidi avanzamenti tecnologici in ultrasonografia hanno drammaticamente aumentato le potenziali applicazioni delle procedure eco-guidate (13). L'iniezione intralesionale eco-guidata è usata come procedura rapida ed affidabile, specialmente in pazienti con artrite, tenosinovite e borsite. Dopo la localizzazione dell'obiettivo, l'introduzione dell'ago può essere compiuta sotto monitoraggio ecografico continuo. La guida ecografica è particolarmente utile quando la lesione è adiacente a strutture anatomiche che potrebbero essere seriamente danneggiate da una iniezione effettuata in "cieco" (13). I dati pubblicati sulla viscosupplementazione dell'anca artrosica sono limitati (12, 14). Una recente evidenza clinica ha dimostrato che l'iniezione intra-articolare sotto guida fluoroscopica con acido ialuronico ad alto peso molecolare (cross-linked hyaluronan) può essere un trattamento si-

curo ed efficace per migliorare la funzionalità e ridurre il dolore in pazienti con artrosi (12) dell'anca. Il triamcinolone hexacetonide Intra-articolare (IATH) è usato per il trattamento della coxite in pazienti con artrite reumatoide giovanile (JRA) (15). Neidel et al (20) ha iniettato 67 anche artritiche in 48 bambini tramite approccio antero-laterale sotto guida di uno scanner B-mode ad ultrasuoni lineari. Breit et al ha compiuto 118 iniezioni d'anca in 39 pazienti con guida fluoroscopica o ecografica. Pianti et al. Hanno iniettato 45 pazienti (15 con artrite reumatoide, 27 con artrosi, e 3 con spondilite anchilosante) con 80 mg di metilprednisolone e lidocaina sotto controllo radiografico.

Noi abbiamo standardizzato una tecnica di iniezione intra-articolare dell'anca sotto guida ecografica (21) con lo scopo di estendere anche all'anca l'uso routinario delle terapie intra-articolari. Nel presente lavoro riportiamo i dati di sicurezza ricavati da oltre tre anni di attività.

MATERIALI E METODI

Tecnica d'iniezione sotto guida ecografica (21): tutti i pazienti sono stati esaminati supini con l'anca in interno-rotazione di 15-20°. È stata usata una sonda lineare convessa di 7 MHz o 3.5 MHz (ASTRO 256, Hitachi-Esaote la Genoa Italia) con adesa una guida per biopsia sterilizzata. L'articolazione dell'anca è stata analizzata mediante un approccio parasagittale anteriore, lateralmente ai vasi femorali. Il trasduttore è stato allineato lungo l'asse del collo femorale, comprendendo anche l'acetabolo e la testa femorale. L'iniezione intra-articolare (IA) è stata compiuta inserendo nella guida bioptica un ago spinale G 20 (9 cm) tramite approccio antero-superiore (Fig. 1). Poi, usan-



Figura 1 - Tecnica di iniezione. Approccio sagittale anterosuperiore.

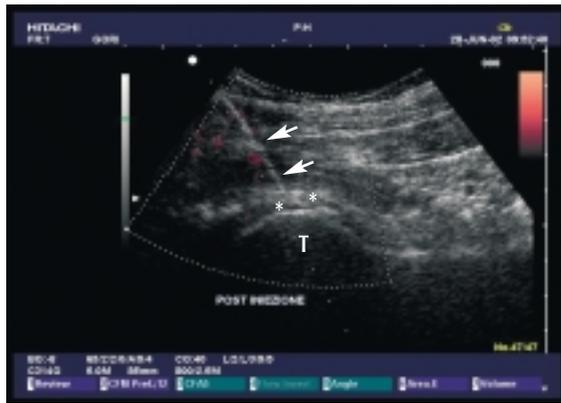


Figura 2 - Le frecce indicano l'ago. T = la testa del femore. * = nu-
bucola di acido ialuronico ad alto peso molecolare all'interno della
articolazione coxofemorale, proprio al disopra della testa femorale.

do un software di guida biottica in tempo reale, l'ago è stato introdotto nel recesso capsulare anteriore, a livello della testa femorale. Una volta entrato in contatto con la testa femorale, l'ago è stato ritirato di 1 mm. Successivamente il farmaco è stato iniettato nella articolazione coxo-femorale e la verifica della sua presenza in sede intra-articolare era evidente con il monitoraggio in tempo reale (visualizzazione diretta del fluido viscoso o di bolle d'aria) (Fig. 2) ed anche utilizzando un'immagine in power-Doppler (che segnala il flusso nel recesso intra-articolare). La visione in color Doppler ci ha permesso di evitare l'iniezione di vasi ematici.

Criteri d'inclusione: i pazienti studiati avevano artrosi mono- o bilaterale dell'anca sintomatica secondo i criteri (22) ARA o coinvolgimento d'anca in corso di disturbi reumatici o autoimmuni.

Criteri di esclusione includevano:

uso della terapia anticoagulante (per evitare la possibilità di emorragie intra-articolare o pericapsulare), assenza di spazio articolare ad una valutazione radiologica o ecografica (una recente review di 80 pazienti con ginocchio sintomatico artrosico trattato con acido di ialuronico, ha evidenziato che pazienti con una scomparsa completa dello spazio articolare o perdita di osso mostrarono una scarsa risposta clinica (17).

Un massimo di 4 iniezioni è stato permesso per ogni ciclo di trattamento.

Le iniezioni sono state somministrate secondo i sintomi a giudizio clinico con un intervallo di circa 30 giorni tra le iniezioni. Un intervallo di almeno otto mesi è stato stabilito tra successivi cicli di trattamento.

La sicurezza è stata valutata registrando gli eventi avversi riportati durante il periodo di follow-up.

RISULTATI

Abbiamo trattato un totale di 97 pazienti (40 m e 57 f) con età media di 72,6 anni, eseguendo 185 iniezioni intra-articolari ecoguidate in 114 anche. 91 pazienti erano affetti da artrosi, 4 da artrite reumatoide, 1 da artrite psoriasica ed 1 da sindrome di Sjogren. Abbiamo eseguito 46 iniezioni con Hyalgan (PM 500-750 kds), 25 con Orthovisc (PM 1000 kds) e 104 con Synvisc (PM 7000 kds). Inoltre abbiamo effettuato 4 iniezioni con anestetico locale e 6 iniezioni di cortisonici (Fig. 3). 40 pazienti hanno ricevuto una iniezione, 22 pazienti 2 iniezioni, 25 pazienti 3 iniezioni e 4 pazienti 4 iniezioni durante il primo ciclo di trattamento. Tre pazienti con OA sono stati trattati con più di un ciclo di HA, di cui uno con tre cicli e due con due cicli. Tra i pazienti trattati con Orthovisc sono stati inclusi un soggetto con artrite psoriasica in attesa di una protesi d'anca ed un paziente con sindrome di Sjogren in terapia steroidea e coartrosi, entrambi trattati con 3 iniezioni intra-articolari di Orthovisc. Nessun effetto collaterale sistemico o infezione articolare è stato osservato nel nostro studio. Una sensazione transitoria di pesantezza e dolenzia a carico dell'anca è stato riportato dopo iniezioni di HA: rispettivamente 2 delle 46 iniezioni (4.4%) di

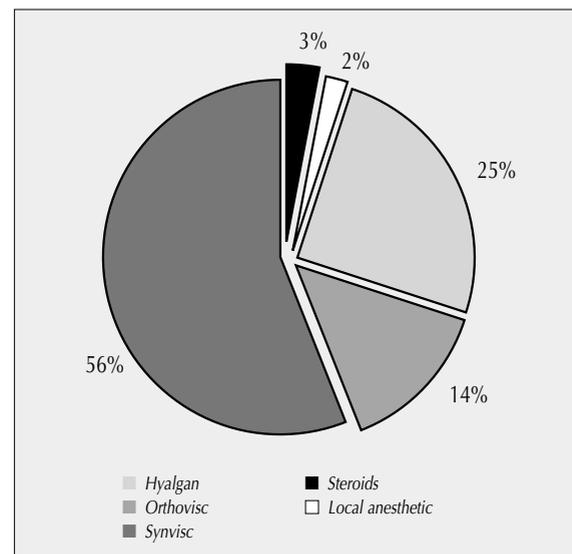


Figura 3 - Distribuzione percentuale dei prodotti somministrati per via intra-articolare.

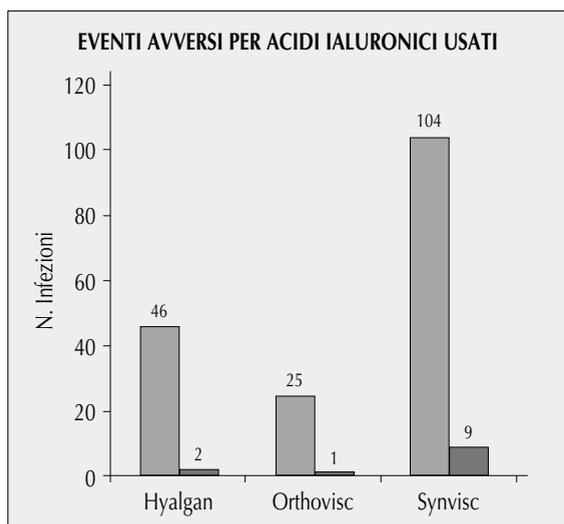


Figura 4 - Incidenza degli eventi avversi.

Hyalgan, 1 delle 25 iniezioni (4.0%) di Orthovisc e 9 delle 104 iniezioni (8,6%) di Synvisc (Fig. 4). Generalmente tali reazioni sono durate da 1 a 4 giorni. Tuttavia nessuna delle reazioni ha provocato diminuzione dell'attività quotidiana o ha richiesto trattamento. Un paziente ha ricevuto una seconda iniezione con Synvisc due mesi dopo un incidente stradale con un trauma alla gamba. Successivamente all'iniezione sviluppò una reazione febbrile, con incremento del dolore per il quale il paziente ha assunto analgesici ed antinfiammatori per circa un mese. Un paziente trattato con Orthovisc ha sviluppato una ecchimosi modesta nel sito di iniezione. Solamente due pazienti con OA presentavano un versamento sinoviale prima dell'iniezione.

Il paziente affetto da sindrome di Sjogren (in trattamento orale con steroidi) con evidenza radiologica di OA non ha mostrato beneficio clinico dopo il trattamento con Orthovisc. A causa della persistenza dei sintomi, il paziente si è sottoposto a RMN dell'anca sintomatica e tale esame ha dimostrato una necrosi della testa del femore.

In tutti i casi la visualizzazione diretta dell'introduzione dell'ago e del procedimento nello spazio articolare è stata ottenuta mediante controllo su schermo. La visualizzazione dei prodotti iniettati è risultata variabile, dipendendo dalla loro densità e peso molecolare (Fig. 2). I corticosteroidi, gli anestetici locali, Hyalgan ed Orthovisc sono stati individuati indirettamente, tramite l'amplificazione dello spazio articolare, mentre Synvisc ha mostrato un caratteristico aspetto ecografico, consistente

in una piccola nubecola iperecogena, rivelante direttamente la presenza del prodotto nell'articolazione. Il tempo impiegato per completare la procedura è risultato variabile tra 7 e 10 minuti.

DISCUSSIONE

La nostra tecnica usa un accesso anterosuperiore mentre quello usato da Qvistgaard è un approccio anteroinferiore (11). Tale approccio è usato comunemente per l'artrocentesi. La posizione dell'ago nella parte più bassa dell'articolazione permette il più completo prosciugamento del versamento. Comunque, noi riteniamo che l'approccio anterosuperiore sia preferibile in virtù della possibilità di inoculare il farmaco sulla testa femorale, in modo da sfruttare la gravità per coinvolgere la cartilagine articolare della testa femorale e dell'acetabolo (Fig. 2). Con un approccio iniettivo inferiore il farmaco è immesso alla base della testa femorale, sul collo femorale. Noi abbiamo usato una guida biottrica adesiva alla sonda per ottenere un posizionamento dell'ago più semplice, più veloce e più accurato comparato alla iniezione a "mano libera" con assistenza ecografica. Uno specifico software di guida biottrica ci ha permesso di monitorare in tempo reale l'introduzione dell'ago e la posizione intra-articolare ottimizzando la procedura.

Gli effetti collaterali rilevati dopo l'iniezione dell'anca sono simili a quelli riscontrati in pazienti trattati con iniezioni a carico del ginocchio (19, 20). Per quanto riguarda l'osteonecrosi sviluppata dal paziente affetto da sindrome di Sjogren, è noto, che l'osteonecrosi della testa femorale può complicare la terapia steroidea sistemica. Anche se l'osteonecrosi viene temuta come una possibile complicanza delle iniezioni intra-articolari di steroide, spesso tale nesso di causa-effetto appare controverso, tanto che alcuni Autori suggeriscono che non vi sia alcuna associazione (15, 16, 20). Nello studio di Neidel di quarantotto bambini (67 anche artritiche), in terapia con steroidi intra-articolari, furono riportati 2 casi di necrosi della testa femorale (FHN). Entrambi i bambini in questione stavano ricevendo da tempo steroidi per via sistemica e comunque tale incidenza risultò inferiore a quella del gruppo di controllo.

La nostra esperienza di tre anni di trattamento intra-articolare dell'anca suggerisce che tale procedura può essere considerata sicura ed affidabile quanto quella usata per le malattie del ginocchio. I dati di sicurezza confermano la buona tollerabilità

sistemica, come già documentato per la procedura di iniezione del ginocchio. La tollerabilità locale è risultata egualmente buona, con lievi effetti collaterali a seguito del 4% delle iniezioni con Hyalgan e Orthovisc e del 8,6% delle iniezioni con Synvisc. Nessun aumento di effetti collaterali è stato rinvenuto sia per iniezioni ripetute sia per più cicli di iniezioni. Tali risultati confermano la sicurezza e la precisione della tecnica. A causa della scarsa casistica trattata, nessun effetto collaterale è stato rilevato per le iniezioni di steroidi. Dalla letteratura le reazioni avverse più comuni a seguito di iniezioni con steroidi nel ginocchio sono l'infiammazione nel sito d'iniezione, l'artrite settica e la atrofia cutanea. L'uso della guida ecografica può aiutare ad evitare gli effetti collaterali più comuni osservati nelle iniezioni di steroide "cieche" a livello del ginocchio. L'evidenza diretta della posizione dell'ago e l'evidenza diretta o indiretta della sostanza terapeutica nell'articolazione sono molto importanti. La guida ecografica è più economica e più veloce rispetto alla guida TC o fluoroscopica. Contrariamente alle tecniche TC o fluoroscopiche, gli ultrasuoni non richiedono l'uso di mezzi di contrasto, permettendo l'uso della tecnica anche in pazienti intolleranti a contrasti iodati. La tecnica eco-guidata può essere ripetuta senza problemi di accumulo di radiazione per l'operatore o per il paziente. Inoltre la Comunità Europea nella direttiva 97/43/Euratom fonda i principi generali per la salvaguardia degli individui in relazione all'esposizione a radiazioni sia dei pazienti che degli operatori sanitari nell'ambito della diagnosi e dei tratta-

menti medici. Essa sancisce che le esposizioni mediche devono mostrare di essere sufficientemente efficaci mediante la valutazione dei potenziali vantaggi diagnostici o terapeutici complessivi da esse prodotti rispetto al danno alla persona che l'esposizione potrebbe causare, tenendo conto dell'efficacia, dei vantaggi e dei rischi di tecniche alternative disponibili, che si propongono lo stesso obiettivo, ma che non comportano un'esposizione. Inoltre vieta l'esposizione non giustificata; in quanto tutte le esposizioni mediche individuali devono essere giustificate preliminarmente, tenendo conto degli obiettivi specifici dell'esposizione e delle caratteristiche della persona interessata. Tuttavia se un tipo di pratica che comporta un'esposizione medica non è giustificata in generale, può essere giustificata invece per il singolo individuo in circostanze da valutare caso per caso. In considerazione di ciò riteniamo, che, anche se la guida fluoroscopica o TC possano, all'occasione (trial scientifici, iniezioni o artrocentesi sporadiche), essere giustificate, la tecnica ecoguidata deve essere preferita per l'uso routinario o su vasca scala.

La tecnica ha dimostrato di essere ben tollerata, nonostante l'età avanzata dei pazienti e l'alto grado clinico e radiologico di malattia dei casi.

L'orizzonte della terapia loco-regionale nelle malattie reumatiche dell'anca sembra essere estremamente promettente; la tecnica eco-guidata di iniezione dell'anca può permettere di estendere all'anca ciò che è di comune uso o sarà prossimamente disponibile nella terapia delle malattie reumatiche del ginocchio.

RIASSUNTO

Abbiamo standardizzato una tecnica ecoguidata di iniezione intra-articolare dell'anca al fine di trasferire nell'anca i risultati ottenuti nelle patologie del ginocchio con la terapia intra-articolare. Riportiamo i dati di sicurezza della nostra casistica maturati in tre anni. Abbiamo trattato un totale di 97 pazienti, eseguendo 185 iniezioni intra-articolari ecoguidate in 114 anche. Le iniezioni sono state eseguite attraverso un approccio antero-superiore e con l'applicazione di una guida biottica. Il trattamento è stato ben tollerato senza effetti collaterali sistemici, né infezioni articolari. I nostri dati suggeriscono che l'iniezione intra-articolare eco-guidata sia una tecnica sicura per il trattamento di reumatopatie dell'anca.

Parole chiave - Articolazione coxo-femorale, guida ecografica, iniezione intra-articolare.

Key words - Hip, ultrasound guidance, intra-articular injection.

BIBLIOGRAFIA

1. Altman RD, Moskowitz R. Intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomised clinical trial. *J Rheumatol* 1998; 25: 2203-12.
2. Wobig M, Dickhut A, Maier R, Vetter G. Viscosupplementation with hylan G-F 20: a 26 week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritis knee. *Clin Ther* 1998; 20: 410-23.
3. Adams ME, Atkinson MH, Lussier A, Schulz JI, Siminovich KA, Wade JP, et al. The role of viscosupple-

- mentation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hylan G-F alone, hylan G-F 20 with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis Cartilage* 1995; 3: 213-26.
4. Dougados M, Nguyen M, Listrat V, Amor B. High molecular weight sodium hyaluronate (Hyalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1 year placebo-controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 1993; 1: 97-103.
 5. Tamir E, Robinson D, Koren R, Agar G. Intra-articular hyaluronan for the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 265-70.
 6. Lawrence RC, Helmick CO, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 778-99.
 7. Altman RD, Hochberg MC, Moskowitz RW, Schnitzer TJ. Recommendations for the Medical Management of Osteoarthritis of the Hip and Knee. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905-15.
 8. Henderson K, Smith E, Pergley F, Blake D. Intra-articular of 750-kd hyaluronan in the treatment of osteoarthritis: a randomised, single centre, double blind, placebo-controlled trial of 91 patients demonstrating lack of efficacy. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 529-34.
 9. Leopold SS, Battista V, Oliverio JA. Safety and efficacy of intraarticular hip injection using anatomic landmarks. *Clin Orthop* 2001; 391: 192-7.
 10. Jackson DW, Evans NA, Thomas BM. Accuracy of needle placement into the intra-articular space of the knee. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84A: 1522-7.
 11. Qvistgaard E, Kristoffersen H, Terslev L, Danneskiold-Samsøe B, Torp-pedersen S, Bliddal H. Guidance by ultrasound of intra-articular injections in the knee and hip joints. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9: 512-7.
 12. Brocq O, Tran G, Breuil U, Grisot C, Flory P, Euler-Zuegler L. Hip osteoarthritis: short term efficacy and safety of viscosupplementation by hylan G-F 20. an open-label study in 22 patients. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 388-91.
 13. Grassi W, Farina A, Filippucci E, Cervini C. Sonographically guided procedures in rheumatology. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 347-53.
 14. Bragantini Á, Molinaroli F. A pilot clinical evaluation of the treatment of hip osteoarthritis with hyaluronic acid. *Curr Ther Res Clin Exp* 1994; 55: 319-30.
 15. Neidel J, Boehnke M, Kuster RM. The efficacy and safety of intraarticular corticosteroid therapy for coxitis in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1620-8.
 16. Breit W, Frosch M, Meyer U, Heinecke A, Ganser G. A subgroup-specific evaluation of the efficacy of intraarticular triamcinolone hexacetonide in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2696-702.
 17. Evanich JD, Evanich CJ, Wright MB, Rydlewicz JA. Efficacy of intraarticular hyaluronic acid injections in knee osteoarthritis. *Clin Orthop* 2001; 390: 173-81.
 18. Plant MJ, Borg AA, Dziedzic K, Saklatvala J, Dawes PT. Radiographic patterns and response to corticosteroid hip injection. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 476-80.
 19. Seror P, Pluvinage, Leqcoq d'Adre F, Benamou P, Attil G. Frequency of sepsis after local corticosteroid injection (an inquiry on 1160000 injections in rheumatological private practice in France). *Rheumatology* 1999; 38: 1272-74.
 20. McCarty DJ, McCarthy G, Carrera G. Intra-articular corticosteroids possibly leading to local osteonecrosis and marrow fat induced synovitis. *J Rheum* 1991; 18: 1091-4.
 21. Migliore A, Martin Martin LS, Alimonti A, Valente C, Tormenta S. Efficacy and safety of viscosupplementation by ultrasound-guided intra-articular injection in osteoarthritis of the hip. *Osteoarthritis and cartilage* 2003; 11/4: 305-6.
 22. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The american College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of Osteoarthritis of the Hip. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 505-14.
 23. Kellgren JH, Lawrence JS. The Epidemiology of Chronic Rheumatism. *Atlas of Standard Radiographs* 1963; Vol 2 Oxford, Blackwell Scientific.
 24. Gatter RA. Arthrocentesis technique and intrasynovial therapy. In: *Arthritis and Allied Working Conditions - A textbook of Rheumatology* 13th ed. Koopman WJ. Williams & Wilkins Co. Philadelphia. 1997.